



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей

МКБ 10: **E83.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология.....	8
1.4 Кодирование по МКБ-10	8
1.5 Классификация	9
1.6 Примеры диагнозов:	10
2. Диагностика.....	10
2.1 Жалобы и анамнез	11
2.2 Физикальное обследование	12
2.3 Лабораторная диагностика	14
2.4 Инструментальная диагностика.....	14
2.5 Иная диагностика	16
3. Лечение.....	16
3.1 Консервативное лечение	16
3.2 Хирургическое лечение	18
4. Реабилитация.....	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	19
5.1 Ведение пациентов	19
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	21
6.1 Исходы и прогноз.....	21
Список литературы	21
Приложение А1. Состав рабочей группы	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	26
Приложение А3. Связанные документы	29
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента	30
Приложение В. Информация для пациентов	31
Приложение Г1. Балльная шкала диагностики болезни Вильсона	32
Приложение Г2. Диагностические критерии БВ (причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов).....	33
Приложение Г3. Клинические признаки БВ	34
Приложение Г4. Схема диагностики болезни Вильсона	35
Приложение Г5. Расшифровка примечаний	36

Ключевые слова

- Церулоплазмин
- Д-пеницилламин
- Дети
- Болезнь Вильсона
- Болезнь Вильсона-Коновалова
- Нарушения обмена меди

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

БВ – болезнь Вильсона

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

МНО – международное нормализованное отношение

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПИ – протромбиновый индекс

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

Термины и определения

Хелатная терапия – способ лечения, заключающийся во введении препаратов, связывающих и выводящих из организма ионы тяжелых металлов.

Гепатомегалия – увеличение печени.

Спленомегалия – увеличение селезенки.

Стеатоз печени – наиболее распространенный гепатоз, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира.

Фиброз печени – разрастание соединительной ткани органа, возникающее при чрезмерном накоплении белков внеклеточного матрикса (основы соединительной ткани).

Цирроз печени – хроническое заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, или стромой.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Болезнь Вильсона (БВ) относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным латентным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим полиморфизмом клинической симптоматики. В связи с этим болезнь Вильсона необходимо исключать у каждого пациента детского и подросткового возраста с патологией печени неуточненной этиологии.

Своевременное назначение патогенетической терапии при болезни Вильсона у детей сопровождается регрессом клинической симптоматики, предотвращением формирования цирроза печени и неврологической симптоматики, улучшением качества жизни и социальной адаптации ребенка. В связи с этим важнейшей медицинской и социальной задачей является ранняя диагностика и адекватная терапия БВ [1-10].

Болезнь Вильсона (синонимы: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в различных органах и тканях, преимущественно проявляющееся симптоматикой поражения печени и центральной нервной системы [1-10].

1.2 Этиология и патогенез

Патологический ген, ответственный за развитие БВ – ген *ATP7B*, локализован на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1), состоит из 21 экзона и примерно 7,5 тысяч гетероциклических оснований нуклеиновой кислоты. Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный. В настоящее время известно около 500 мутаций гена *ATP7B*, из которых 380 идентифицированы в патогенезе заболевания. Наиболее распространенной мутацией в гене *ATP7B* среди европеоидной расы является мутация 3207C>A (H1069Q) в экзоне 14. Около 50-80% пациентов с БВ, проживающих в странах Центральной, Восточной и Северной Европы являются носителями по крайней мере одной аллели с данной мутацией. Среди европейского населения встречаются также мутации в экзоне 8 (2299insC, G710S), в экзоне 15 (3402delC), в экзоне 13 (R969Q). Однако, частота встречаемости данных мутаций составляет менее 10%. Частота встречаемости мутации H1069Q в российской популяции составляет 30,5%, мутации 3402delC – 2,2%. В Бразилии в 30% случаев БВ определяется мутация 3402delC, среди монголоидной расы - мутация 2333G>T (R778L) в 8 экзоне, идентифицируемая с частотой 12-45,6% в зависимости от территориального ареала проживания. Заболевание проявляется при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве мутаций гена *ATP7B* [1-11].

ATP7B – ген экспрессируется, в основном, в печени и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу (АТФ-аза 7В, АТФ-аза 2, АТФ-аза Р-типа). Генетически детерминированное снижение функции медь-транспортирующей АТФ-азы в результате молекулярных дефектов в гене *ATP7B* приводит к снижению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин, в результате экскретируется и циркулирует апоцерулоплазмин (ненагруженный медью, срок полувыведения которого сокращается вдвое, что и объясняет гипоцерулоплазминемия), а медь накапливается в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений БВ. Вся циркулирующая (в сыворотке крови) медь связана церулоплазмином, а парадокс БВ, при которой отмечается низкий уровень меди в сыворотке крови при перегрузке тканей, объясняется низким уровнем церулоплазмينا. При тяжелых формах БВ, протекающих с цитолизом, повышение концентрации меди до нормы и выше связано с распадом перегруженных медью гепатоцитов, свободная (не связанная церулоплазмином) медь крайне токсична и провоцирует гемолитические кризы [1-10].

В организм медь поступает в основном с пищей (табл.1). Наиболее богаты медью следующие продукты: печень, моллюски, крабы, креветки, устрицы, лобстеры, соевые бобы, шоколад, орехи.

Таблица 1 - Содержание меди (мг) в некоторых продуктах питания (на 100г).

Продукт	Медь, мг в 100г	Продукт	Медь, мг в 100г
Печень телячья жареная	23,9	Малина	0,170
Печень баранья жареная	13,5	Абрикос	0,170
Устрицы	7,5	Редис	0,150
Угри вареные	6,6	Яйца куриные	0,150
Дрожжи сухие	5,0	Картофель	0,140
Какао-порошок	3,9	Свекла	0,140
Пюре томатное	2,9	Баклажан	0,135
Семена подсолнечника	2,3	Киви	0,135
Орехи кешью	2,1	Чеснок	0,130
Креветки вареные	1,9	Крыжовник	0,130
Крабы вареные	1,8	Смородина черная	0,130
Орехи бразильские	1,8	Земляника садовая	0,125
Семена тыквенные	1,6	Салат	0,120
Семена кунжута	1,5	Груша	0,120
Тахини	1,5	Капуста брокколи	0,120
Омары вареные	1,4	Яблоки	0,110
Орехи грецкие	1,3	Помидор	0,110
Орехи кедровые	1,3	Редька	0,100
Фундук	1,2	Огурцы	0,100
Арахис	1,0	Перец красный сладкий	0,100

Кальмары	1,0	Вишня	0,100
Миндаль	1,0	Лук зеленый	0,092
Фисташки жареные соленые	0,8	Слива	0,087
Смородина	0,8	Лук репчатый	0,085
Горошек зеленый	0,75	Морковь	0,080
Арахисовое масло	0,7	Виноград	0,080
Грибы	0,7	Капуста зеленая	0,075
Чечевица	0,66	Сыр Чеддер	0,070
Греча ядрица	0,64	Сыр российский	0,070
рис	0,560	Сыр рассольный	0,070
геркулес	0,450	Апельсин	0,067
кукуруза	0,290	Сыр адыгейский	0,060
лимон	0,240	Дыня	0,047

Суточная потребность - 2-4 мг меди в сутки. Верхний допустимый уровень потребления меди - 5 мг (Данные Госсанэпиднадзора России). Дефицит меди в организме может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (1 мг/сутки и менее), а порог токсичности для человека равен 200 мг/сутки. Различные мутации могут влиять на разные функции АТФ-азы 7В в разной степени, поэтому, можно предположить, что при некоторых мутациях нарушается экскреция меди в желчь, но при этом всстраивание меди в церулоплазмин и его экскреция в кровь не изменяется.

Патогенные эффекты избытка меди в клетке опосредованы генерацией свободных радикалов, которые истощают клеточные запасы глутатиона и токоферола, окисляют липиды, ферменты и белки цитоскелета. Вследствие повышения внутриклеточной концентрации меди повреждается множество внутриклеточных систем, хотя точная клеточная мишень, на которую воздействует избыток меди, неизвестна. На ранних стадиях печеночно-клеточного повреждения вовлечение в процесс эндоплазматического ретикулума, митохондрий, пероксисом и ядрышек в сочетании со снижением активности митохондриальных ферментов ведет к перекисному окислению липидов, накоплению триглицеридов, а далее – к некрозу гепатоцитов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Лизис перегруженных медью гепатоцитов приводит к повышению уровня свободной меди в сыворотке крови и, следовательно, компенсаторному повышению суточной экскреции ее с мочой и накоплению в органах-мишенях [1-10].

1.3 Эпидемиология

Частота встречаемости БВ в популяции колеблется от 1:30000 до 1:100000, с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Е 83.0 – Нарушения обмена меди.

1.5 Классификация

В настоящее время используется классификация форм БВ, построенная на клинических признаках болезни, сочетания поражения печени и центральной нервной системы, предложенная J.Walsh (1983 г.):

- бессимптомная форма;
- печеночная форма;
- церебральная форма;
- смешанная форма.

Согласно классификации Н.В. Коновалова, распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии (1960 г.), в зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики [1-10].

- Брюшная (абдоминальная) форма – тяжелое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет при отсутствии терапии.
- Ригидно-аритмогиперкинетическая или ранняя форма отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, без лечения заканчивается летально.
- Дрожательно-ригидная форма встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, протекает медленнее, с периодическими ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжелой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.
- Дрожательная форма начинается в возрасте 20-30 лет, протекает довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, в ряде случаев наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия,

медленная монотонная речь, тяжелые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.

- Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжелым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально [1-10].

1.6 Примеры диагнозов:

- *Болезнь Вильсона, печеночная форма. Цирроз печени.*
- *Болезнь Вильсона, смешанная форма, ригидно-аритмогиперкинетическая форма. Цирроз печени.*

2. Диагностика

Скрининг на БВ должен проводиться у детей в возрасте от 2 до 18 лет, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологические нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативную гемолитическую анемию, отягощенный семейный анамнез по БВ. Диагностика БВ базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования [1-10].

Утверждена балльная шкала диагностики БВ (2001 г.) представлена в Приложении Г1.

При наличии колец Кайзера-Флейшера, снижения концентрации церулоплазмينا и повышения базальной экскреции меди с мочой диагноз болезни Вильсона не вызывает сомнений. Однако в ряде случаев клинические симптомы могут отсутствовать или быть неспецифичными, а лабораторные данные находиться в пределах нормальных величин, что затрудняет скрининговую диагностику БВ и требует дальнейшего углубленного обследования пациентов с проведением пункционной биопсии печени с количественной оценкой меди в биоптатах печени и молекулярно-генетического тестирования с целью выявления мутаций гена АТР7В (Приложение Г2.) [1-10].

Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с БВ должны проходить скрининг на наличие у них заболевания. При тщательном сборе анамнеза необходимо уделять внимание выявлению эпизодов желтухи, заболеваний печени, ранней симптоматике неврологических отклонений. Проводится лабораторно-инструментальное обследование пациента с исследованием метаболизма меди (уровень

церулоплазмина в сыворотки крови, показатели суточной экскреции меди с мочой, офтальмологический осмотр с целью выявления наличия/отсутствия колец Кайзера-Флейшера), по результатам которого решается вопрос о необходимости проведения биопсии печени с количественной оценкой меди и молекулярно-генетического исследования мутаций гена *ATP7B* [1-10].

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на наличие:
 - Боли в животе различной локализации;
 - Изменение цвета кожи;
 - Носовые кровотечения;
 - Тремор, непроизвольные движения;
 - Слюнотечение, дизартрия;
 - Нарушение глотания;
 - Мигреноподобные головные боли;
 - Бессонница;
 - Депрессия;
 - Невротическое поведение;
 - Изменения личности;
 - Психоз.

Комментарий: Клиническая картина БВ характеризуется многообразием симптомов и редко манифестирует до 5-летнего возраста. Однако описаны случаи дебюта болезни Вильсона у ребенка до достижения 2-х лет, цирроза печени в исходе болезни Вильсона у 3-х летнего ребенка и развитие острой печеночной недостаточности у ребенка 5 лет. Развернутая клиническая симптоматика БВ также характеризуется значительным разнообразием, обусловленным избыточным накоплением меди в различных органах и тканях и преимущественно проявляется симптомами поражения печени, центральной нервной системы, глаз, реже почек, костей, сердца, желез внутренней секреции. Неврологическая симптоматика БВ манифестирует позже, чем поражение печени, в большинстве случаев на втором – третьем десятилетии жизни, но может проявляться и в детском возрасте с частотой до 26%. Наиболее ранний возраст дебюта неврологической симптоматики болезни Вильсона описан у ребенка 4 лет, печеночной – у ребенка 2 лет.

Симптомы поражения печени при БВ у детей весьма вариабельны и имеют тенденцию к более ранней манифестации, чем неврологическая симптоматика.

Первичная манифестация БВ может протекать в виде острого фульминантного гепатита, проявляющегося коагулопатией, энцефалопатией, Кумбс-негативной гемолитической анемией, печеночноклеточной и почечной недостаточностью, с выявлением значительного превышения меди в сыворотке крови и моче [1-14].

Клиническая картина хронического гепатита при БВ мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени, что диктует необходимость исключения БВ у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы с или без цирроза печени. Характерной чертой хронического гепатита при БВ является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и билирубинового обмена с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы при морфологическом исследовании биоптатов печени. БВ может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с выявлением повышенного уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител, следовательно, необходимо исключать болезнь Вильсона и у больных с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии.

Поражение печени при БВ у детей при отсутствии патогенетической терапии характеризуется высокой частотой (44%) формирования цирротической трансформации печени в пубертатном периоде. При отсутствии цирроза печени отмечено преобладание симптомов хронического гепатита минимальной и умеренной степени активности [1-14].

2.2 Физикальное обследование

- При физикальном осмотре рекомендовано оценить наличие:
 - Смуглого («медный») цвета кожи;
 - Желтушности склер;
 - Незначительной или умеренной гепатомегалии;
 - Спленомегалии;
- Рекомендуется оценить наличие неврологических нарушений и психических расстройств.

Комментарий: *накопление меди в головном мозге при болезни Вильсона приводит к повреждению базальных ганглиев с развитием гипо- или гиперкинетической экстрапирамидной симптоматики в виде акинетико-ригидного синдрома, атаксии, тремора, дистонического синдрома. Неврологические нарушения развиваются постепенно и без лечения неуклонно прогрессируют. Психические*

нарушения при БВ встречаются в 10% случаев и включают в себя нарушение поведения, агрессию, фобии, мании, психозы, интеллектуальную и когнитивную недостаточность, а также синдромальные состояния: биполярные расстройства, депрессии, дистимии. Описаны также мигрени, головные боли, бессонница, эпилептические приступы у детей с неврологической симптоматикой БВ.

- Рекомендовано оценить поражение других органов (опорно-двигательного аппарата и костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, мочеполовой системы, кроветворной системы)

Комментарий: при БВ наблюдается широкий спектр внепеченочных проявлений, однако частота их выявления в педиатрической практике не превышает 10%. К ним относят поражение опорно-двигательного аппарата с выявлением симптомов остеомаляции, остеопороза, остеоартритов, хондропатии, спонтанных переломов, субхондральных кистозных формаций. Наиболее частой локализацией является позвоночник и коленный сустав. Описаны повреждения мышц при болезни Вильсона, протекающие по типу рабдомиолиза, вследствие поражения мышечных митохондрий. Отложение избытка меди в сердечной мышце приводит к формированию кардиомиопатий, аритмий, дисфункции синусового узла.

Другими редкими проявлениями болезни Вильсона являются симптомы повреждения желез внутренней секреции, характеризующиеся симптомами гипопаратиреодизма, гиперпролактинемии, аменореи, бесплодия, повторными эпизодами невынашивания беременности.

Поражение почек при БВ связано с воздействием избытка меди на проксимальные канальцы. Спектр тубулярных дисфункций разнообразен от выявления повышения экскреции мочевой кислоты с мочой до формирования синдрома Фанкони с аминокацидурией, почечным канальцевым ацидозом, глюкозурией и электролитными нарушениями. Нарушение экскреции электролитов может приводить к нефрокальцинозу.

Гемолитическая анемия выявляется при БВ с частотой 1-12% и связана с повышением сывороточного уровня меди в результате некроза гепатоцитов. Гемолитическая анемия может быть острой и ассоциироваться с резким подъемом уровня билирубина, сочетаться с фульминантной печеночной недостаточностью, а также носить слабо выраженный персистирующий

характер, приводя к хронической анемии и являясь первым симптомом манифестации БВ. Повторные эпизоды гемолитических кризов приводят к развитию желчекаменной болезни. Камни смешанного типа, образованы солями билирубина и холестерина [1-10].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется клинический анализ крови

Комментарий: в ряде случаев выявляется гемолитическая анемия.

- Рекомендуется биохимический анализ крови

Комментарий: отмечается умеренное повышение концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), в ряде случаев – щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина.

- Рекомендуется исследование крови на гемостаз (коагулограмма)

Комментарий: у пациентов со сниженной функцией печени может отмечаться снижение протромбинового индекса (ПТИ) и повышение международного нормализованного отношения (МНО).

- Рекомендуется исследование концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарий: снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (менее 20 мг/дл);

- Рекомендуется определение суточной экскреции меди с мочой

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарий: диагностическим считается повышение суточной экскреции меди с мочой: базальной – более 50 мкг/сут; в пробе с Д-пеницилламином (500 мг x 2 раза в сутки) – более 1600 мкг/сут [1-10].

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости

Комментарий: по данным УЗИ может быть выявлена гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени в виде гиперэхогенности и

мелкоочаговой неоднородности. При наличии цирроза в паренхиме визуализируются узлы регенерации, селезенка увеличена, при цветовом доплеровском картировании – признаки портальной гипертензии [15].

- Рекомендуется проведение фиброэластография печени;

Комментарий: *исследование целесообразно для неинвазивной оценки выраженности фиброза печени при БВ [15].*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) головного мозга

Комментарий: *наиболее часто выявляются понижение плотности на КТ и гиперинтенсивность сигнала в T2 и T1 режимах МРТ в области базальных ядер головного мозга. Также выявляются изменения сигнала в области ствола головного мозга, таламуса, мозжечка в сочетании с диффузной атрофией коры и белого вещества головного мозга. Изменения МР-сигнала от структур головного мозга могут отсутствовать у 7-17% детей со смешанной формой болезни Вильсона при наличии неврологической симптоматики в виде тремора, дизартрии и изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу. В тоже время изменения на МРТ и КТ головного мозга могут опережать развитие неврологической симптоматики в 10% случаев болезни Вильсона и быть обратимыми на фоне медьхелатирующей терапии [1-10].*

- Рекомендуется консультация офтальмолога с осмотром со щелевой лампой

Комментарий: *офтальмологические проявления при БВ включают в себя кольца Кайзера-Флейшера и медную катаракту по типу «подсолнух». Кольца Кайзера-Флейшера представляют собой отложение депозитов меди на внутренней поверхности роговицы в десцеметовой оболочке. Визуализация кольца Кайзера-Флейшера производится при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы, иногда при помощи гониолинз, в далеко зашедших стадиях заболевания можно видеть кольцо невооруженным взглядом. Гораздо реже при БВ встречается развитие медной катаракты в виде «подсолнуха». Катаракта не влияет на остроту зрения и визуализируется при помощи щелевой лампы в виде серого или золотого диска на передней оболочке хрусталика, от которого радиально отходят лучи на периферию хрусталика [1-10].*

2.5 Иная диагностика

- Рекомендовано проведение световой микроскопии биоптата печени

Комментарий: морфологические изменения печени при БВ не являются патогномоничными и включают в себя на ранних стадиях признаки жировой инфильтрации гепатоцитов (крупнокапельной и мелкокапельной), гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз, а также преобладание минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса в сочетании с высокой долей выраженных фибротических изменений (рис.2-4). Как полагают, жировая дегенерация гепатоцитов при БВ связана с оксидативным повреждением митохондрий с последующим нарушением метаболизма липидов, а воспалительные проявления – с перекисным окислением липидов, генерацией свободных радикалов и истощением запасов глутатиона в результате накопления избытка меди в гепатоцитах. Описаны гистологические изменения печеночной паренхимы по типу аутоиммунного гепатита, вирусного, алкогольного и лекарственного поражения печени. По мере прогрессирования повреждений паренхимы, формируется фиброз и, впоследствии, цирроз печени. Обычно встречается гистологическая картина крупноузлового цирроза печени в исходе болезни Вильсона, однако, описаны случаи и мелкоузлового цирроза. Для качественного выявления депозитов меди в печеночной ткани используются различные гистохимические методы окраски (родамин, рубеоновая кислота, орсеин, метод Тиммса с серой), однако, все они имеют низкую диагностическую ценность [16-18].

- Рекомендуется количественное определение содержания меди в ткани печени

Комментарий: при БВ диагностическим является повышение количественного содержания меди в ткани печени более 250 мкг/г.

- Рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования.

Комментарий: возможен поиск частых мутаций, а в случае их отсутствия – полное секвенирование гена *ATP7B*.

Основные проявления БВ приведены в Приложении ГЗ.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Лечение БВ рекомендуется начинать с диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарии: *ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы). Как минимум, в течение первого года лечения, используется свободная от меди вода, при необходимости устанавливаются очистительные фильтры для контроля уровня содержания меди в водопроводной воде, т.к. при ее доставке могут использоваться медные трубы. Запрещается использовать медную посуду для приготовления пищи. Необходимо избегать приема витаминных и минеральных препаратов, содержащих медь. Диетические рекомендации приводят к замедлению прогрессирования заболевания, однако не могут использоваться как единственная линия терапии.*

В настоящее время используются различные препараты для лечения болезни Вильсона, обладающие различным строением и механизмом действия.

- Рекомендовано назначение препарата Д-пеницилламин* (Код АТХ: M01CC01).

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарий: *является препаратом выбора при лечении болезни Вильсона. Д-пеницилламин представляет собой производное пенициллина, молекула которого содержит свободную сульфидрильную группу, с помощью которой осуществляется хелаторная активность данного препарата. Д-пеницилламин мобилизует медь из печени и других органов и увеличивает ее мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотioniнов. Д-пеницилламин назначается за 1 час или через 2 часа после приема пищи, т.к. еда снижает кишечную абсорбцию препарата. Начальные дозы при терапии составляют 250-500 мг/сут с постепенным (каждые 4-7 дней) увеличением дозы на 250 мг до лечебной дозировки 1000-1500 мг/сут, которая дается в 2-4 приема. Для детей терапевтическая дозировка Д-пеницилламина составляет 20 мг/кг/сут. Коррекция дозы препарата производится по мере снижения уровня экскреции меди с мочой. Побочные эффекты на терапию Д-пеницилламином развиваются в 30% наблюдений. У больных со смешанной (неврологической) формой БВ в 30% случаев отмечается ухудшение неврологической симптоматики, что связано с индуцированной высокой мобилизацией меди из печени и отложением ее в базальных ядрах головного мозга, что провоцирует или усиливает неврологическую симптоматику. Около 25-30 % пациентов с БВ на фоне терапии развивают острую аллергическую реакцию в виде сыпи, лихорадки, крапивницы. Возможно*

развитие подострой токсической реакции в виде протеинурии, угнетения костномозгового кровообращения или хронического токсического действия на кожу (преждевременное старение, дефекты в формировании рубцовой ткани, серпингинозный перфорирующий эластоз, вследствие токсического воздействия на коллагеновые волокна, возможно развитие слабости сосудистой стенки), иммунную систему с развитием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, артриты, повышение антинуклеарного фактора), а также снижение резистентности к инфекциям. При применении Д-пенициллина развивается недостаточность пиридоксина, что требует назначения витамина В6 (пиридоксин) в дозе 25-50 мг/сут. При развитии побочных действий Д-пенициллина назначается другое альтернативное лечение [1-10].

- Рекомендовано назначение препаратов цинка (сульфат, окись, ацетат цинка) (код АТХ: А12СВ)

Комментарий: *цинк подавляет всасывание меди в кишечнике и применяется как альтернативное лечение при БВ. Препараты цинка индуцируют металлотионины энтероцитов, обладающих высоким сродством к меди, что приводит к захвату меди из пищи металлотионинами, связыванию в эпителии кишечника, и препятствию абсорбции металла в системный кровоток с выделением избытка меди с калом. Препараты цинка менее токсичны, чем хелаторы.*

За рубежом для лечения болезни Вильсона используются Триентин (триэтилен тетрамин) и Тетрамолибдат аммония, однако на российском фармакологическом рынке данные препараты не зарегистрированы [1-10].

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано проведение ортотопической трансплантации печени при наличии показаний: развитие фульминантной печеночной недостаточности; неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях.

Комментарий: *выживаемость пациентов в течение года после ургентной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при БВ достигает 70%, в отсутствие трансплантации выживаемость составляет единичные случаи. При трасплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза печени выживаемость пациентов в течение года составляет 95%, через 5*

лет – 83%, через 10 лет – 80%. Улучшение неврологической симптоматики после трансплантации наблюдается более чем в 50% случаев. Однако, если неврологическая симптоматика персистирует более 2 лет на фоне лечения, улучшение результатов после проведения ортотопической трансплантации печени или продолжения хелаторной терапии маловероятно. Выживаемость пациентов со смешанной формой БВ после проведения трансплантации печени ниже по сравнению с печеночной формой. Трансплантация печени приводит к нормализации обмена меди, повышению уровня церулоплазмينا в первые месяцы после операции, снижению экскреции меди с мочой после трансплантации с полной нормализацией данных показателей к 6-9 месяцу послеоперационного периода, исчезновению колец Кайзера-Флейшера у большинства пациентов [1-10].

4. Реабилитация

Не разработана.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Ведение пациентов

Диагностика и терапия БВ у детей осуществляется на базе специализированных стационаров гастроэнтерологического (гепатологического) профиля с привлечением следующих специалистов: гастроэнтеролог (гепатолог), окулист, психоневролог, психолог, трансплантолог. Первичная диагностика и начало терапии у детей с болезнью Вильсона осуществляется на базе специализированного стационара и включает в среднем 30 койко-дней с обязательной оценкой метаболизма меди, степени фиброзирования печеночной паренхимы и нарушения психо-неврологических функций, с определением показаний для своевременного выполнения ортотопической трансплантации печени [1-10].

Консервативная терапия проводится на базе круглосуточного или дневного стационара с обязательным контролем лабораторных показателей и последующей преемственностью с амбулаторным звеном здравоохранения: на 1 месяце терапии осуществляется еженедельный контроль лабораторных показателей, на 1 году – ежемесячный, далее 1 раз в 3 месяца, с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапом наблюдения.

Специализированное стационарное наблюдение осуществляется 2 раза в год на базе круглосуточного стационара или на базе дневного стационара при отсутствии необходимости заместительной инфузионной терапии, с ежемесячным амбулаторным наблюдением пациентов по месту жительства врачей специалистов: педиатра и

гастроэнтеролога при печеночной и смешанной формах заболевания, психоневролога и психолога при смешанной форме БВ.

Учитывая специфику метаболических нарушений, клинические и лабораторные признаки заболевания, нередко протекающего с неудовлетворительным прогнозом, диагностика и лечение пациентов с БВ должны осуществляться на 3 уровнях:

I — первый уровень (медицинские организации, оказывающие преимущественно первичную медико-санитарную, в том числе первичную специализированную, медицинскую помощь);

II — второй уровень (медицинские организации, оказывающие преимущественно специализированную медицинскую помощь, имеющие в своей структуре специализированные межмуниципальные отделения и (или) межмуниципальные центры, а также районные и городские диспансеры, многопрофильные городские больницы);

III — третий уровень (Федеральный – Научный центр здоровья детей. Медицинские организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь, а также медицинские учреждения, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь).

Задачи I уровня:

- 1. заподозрить заболевание по клиническим признакам;*
- 2. если возможно, провести исследование крови на концентрацию церулоплазмينا и оценить суточную базальную экскрецию меди с мочой;*
- 3. направить на консультацию в медицинское учреждение II уровня.*

Задачи II уровня:

- 1. подтверждается (или исключается) диагноз БВ;*
- 2. диспансерное наблюдение — используя рекомендации, проводить дополнительную клинико-лабораторную диагностику и лечение.*

Задачи III уровня:

- 1. детальное обследование пациента с БВ не реже 1 раза в год с выдачей заключения о дальнейшей тактике лечения;*
- 2. ДНК-диагностика БВ;*
- 3. плановое лечение.*

В условиях Федерального центра рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за больными (поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточное отделение) в случае развития осложнений заболевания.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Исходы и прогноз

БВ является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременной терапии больные умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При хелирующей терапии и трансплантации печени длительная выживаемость пациентов с болезнью Вильсона стала нормой, хотя и не оценивалась проспективно.

Прогноз при БВ связан со степенью декомпенсации печеночных функций, тяжестью неврологической симптоматики и приверженностью терапии. Нормализация печеночных функций происходит на 1-2 году терапии и не прогрессирует при полном выполнении всех рекомендаций. Консервативная терапия не эффективна при фульминантном течении заболевания. Был разработан прогностический индекс БВ (Dhawan et al.), согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии срочной ортотопической трансплантации печени [1-10].

Таблица 2 -Прогностический индекс БВ (в модификации Dhawan et al.)

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Билирубин (мкмоль/л)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (Ед/л)	100-150	151-300	301-400	>400
МНО	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
Лейкоциты (10 ⁹)	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Альбумин г/л	34-44	25-33	21-24	<21

** Суммарная оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода без трансплантации печени.*

Неврологическая симптоматика БВ лишь частично обратима при терапии хелаторами и проведении трансплантации печени, что связано с необратимыми поражениями подкорковых ядер головного мозга токсическими концентрациями меди.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено исследование концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови	C	1
2.	Выполнено определение суточной экскреции меди с мочой (базальной и после пробе)	C	1

3.	Выполнено назначение препарата Д-пеницилламин	В	1
4.	Выполнено назначение диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм	С	1

Список литературы

1. Sturm E., Piersma F.E., Tanner M.S., Socha P., Roberts E.A., Shneider B.L. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1): 82-7.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012; 56 (3): 671-85.
3. Roberts E.A., Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47 (6): 2089-111.
4. Четкина Т.С., Потапов А.С., Цирульникова О.М., Сенякович В.М., Туманова Е.Л. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (1): 41-47.
5. Четкина Т.С. Болезнь Вильсона у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. 2011. 24 с.
6. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Шапошникова Н.А. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 7 (119): 108-111.
7. Соколов А.А., Дембровский В.Н., Красильникова Е.Ю. Оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями. Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация). *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2015; 5-6: 30-35.
8. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть I: этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг. *Вестник молодого ученого.* 2014; 7 (3-4): 56-63.
9. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть II: диагностические тесты, диагностика в специфических популяциях. *Вестник молодого ученого.* 2015; 8 (1): 21-30.

10. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть III: общие принципы терапии, лечение в специальных ситуациях, мониторинг терапии и прогноз. Вестник молодого ученого. 2015; 9 (2): 35-44.
11. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И., Баязутдинова Г.М., Жученко Н.А., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю. Клиническая ценность секвенирования гена АТР7В в диагностике болезни Вильсона-Коновалова. Медицинская генетика. 2016; 15 (7): 14-16.
12. Сурков А.Н. Особенности диагностики болезни Вильсона у ребенка 7 лет. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4 (2): 51-53.
13. Татьянанина О.Ф., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л., Рязанов М.В., Горшков М.В., Четкина Т.С., Кустова О.В., Комарова Н.Л. Случай ранней диагностики болезни Вильсона у девочки 5-ти лет. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011; 3 (1): 48-53.
14. Сурков А.Н., Гундобина О.С., Комарова Е.В., Рязанов М.В., Кустова О.В., Халпахчян Л.Х., Высоцкая Л.М., Харитонов А.Ю. Семейный случай болезни Вильсона-Коновалова. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009; 1 (6): 43-48.
15. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона. Российский педиатрический журнал. 2014; 17 (3): 9-16.
16. Сурков А.Н., Потапов А.С., Туманова Е.Л., Кучеренко А.Г., Четкина Т.С. Морфологические изменения печени и неинвазивные маркеры фиброзирования у детей с болезнью Вильсона. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009; 2-3: 77.
17. Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С., Туманова Е.Л., Филин А.В. Взаимосвязь степени нарушения функции печени и ее морфологических изменений при болезни Вильсона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 5 (117): 82.
18. Сурков А.Н., Потапов А.С., Туманова Е.Л., Четкина Т.С., Сенякович В.М. Гистопатологические изменения печени при болезни Вильсона у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (1) s33: 69.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., директор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, председатель Исполкома Союза педиатров России;

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., директор-заместитель директора НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России;

Сурков А.Н., ученый секретарь ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России;

Потапов А.С., проф., д.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России.

Волынец Г.В., д.м.н., главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России.

Цимбалова Е.Г., к.м.н., старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с болезнью Вильсона.

Болезнь Вильсона относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
4. Врачи-генетики
5. Врачи ультразвуковой диагностики
6. Врачи-лаборанты
7. Врачи-патоморфологи
8. Студенты медицинских ВУЗов
9. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (педиатров, гастроэнтерологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

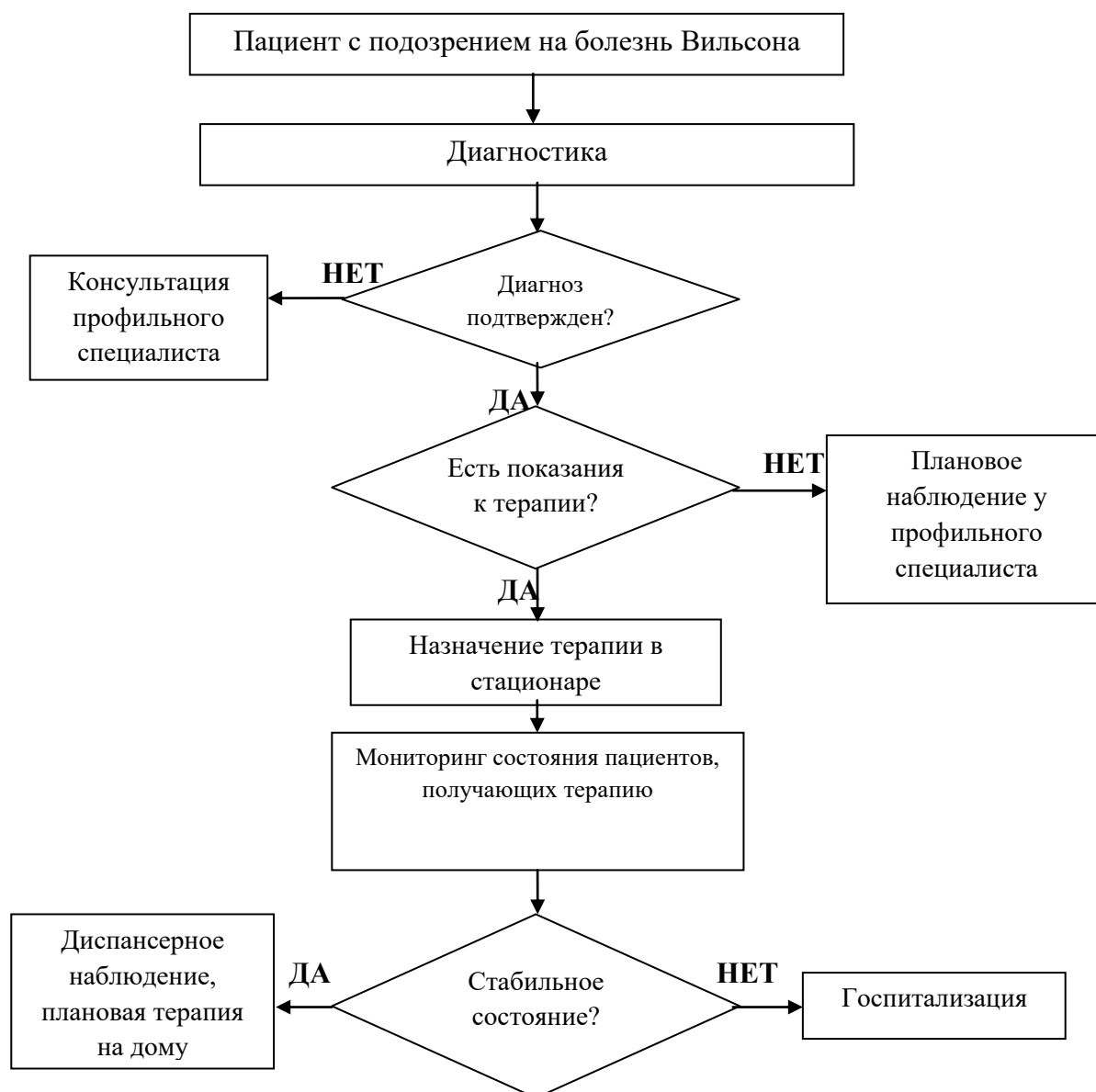
Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: Стандарт специализированной медицинской помощи детям при нарушениях обмена меди (болезни Вильсона) Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1555н

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Болезнь Вильсона относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным бессимптомным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим разнообразием клинической симптоматики. В связи с этим БВ необходимо исключать у каждого пациента детского и подросткового возраста с неуточненным заболеванием печени. Разработан четкий алгоритм диагностики БВ, что позволяет точно подтвердить или опровергнуть диагноз.

Своевременное назначение патогенетической терапии при БВ у детей сопровождается регрессом клинической симптоматики, предотвращением формирования цирроза печени и неврологической симптоматики, улучшением качества жизни и социальной адаптации ребенка.

Приложение Г1. Балльная шкала диагностики болезни Вильсона

I. Симптомы	Баллы	II. Лабораторные тесты	Баллы
<u>1.Кольца Кайзера-Флейшера</u> - присутствуют - отсутствуют	2 0	<u>1.Экскреция меди с мочой</u> - норма - 1-2 нормы - более 2 норм - норма, но увеличение более 5 норм при пробе с <i>пеницилламином</i>	0 1 2 2
<u>2.Нейропсихиатрическая симптоматика (изменения на МРТ)</u> - присутствует - отсутствует	2 0	<u>2. Количественное определение меди в биоптатах печени</u> - норма - 50-250 мкг/г Более 250 мкг/г	-1 1 2
<u>3.Кумбс-негативная гемолитическая анемия</u> - присутствует - отсутствует	1 0	<u>3.Родамин – позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени)</u> - присутствуют - отсутствуют	0 1
		<u>4.Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (при норме более 20 мг/дл)</u> - норма - 10-20 - менее 10	0 1 2
<u>III. Молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций гена ATP7B)</u> - гомозигота, компаунд-гетерозигота - гетерозигота - мутаций не обнаружено			4 1 0

Суммарные баллы:

4 и более: высокая вероятность болезни Вильсона;

2-3: Болезнь Вильсона вероятна, но требуется дальнейшее обследование пациента;

0-1: Болезнь Вильсона сомнительна.

Приложение Г2. Диагностические критерии БВ (причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов)

Тест	Изменения при болезни Вильсона	Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
Церулоплазмин сыворотки	Менее 20 мг/дл	Болезнь Менкеса, печеночная недостаточность, мальабсорбция, длительное парентеральное питание, гетерозиготное носительство АТР7В, ацерулоплазминемия, нефротический синдром, детский возраст менее 2 лет	Острое воспаление, гиперэстрогемия, беременность, опухоли
Кольца Кайзера-Флейшера	Присутствуют	Хронические холестатические заболевания печени, неонатальный холестаз,	Ранние стадии болезни Вильсона, печеночные формы болезни Вильсона
Экскреция меди с мочой	Более 50 мкг/сут	Хронический активный гепатит, хронические холестатические заболевания печени, загрязнение медью пробы мочи или тары извне	Асимптоматическое течение болезни Вильсона, ранние стадии болезни Вильсона, терапия хелаторами
Экскреция меди с мочой на фоне Д-пенициллина (500 мг x 2 раза)	Более 1600 мкг/сут		
Количественное содержание меди в ткани печени	Более 250 мкг/г	Внутрипеченочный холестаз, Частичная билиарная атрезия, ПБЦ, ПСХ Индийский детский цирроз Идиопатический токсикоз медью	Терапия хелаторами Недостаточный образец печеночной ткани

Приложение Г3. Клинические признаки БВ

Проявления болезни Вильсона	Симптомы
Поражение печени	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомная гепатомегалия • Изолированная спленомегалия • Цитолитическая активность биохимических показателей • Стеатогепатит • Острый (фульминантный) гепатит • Аутоиммуноподобный гепатит • Цирроз печени
Поражение ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> • Двигательные нарушения (тремор, произвольные движения) • Слюнотечение, дизартрия • Ригидная дистония • Псевдобульбарный синдром • Вегетососудистая дистония • Мигреноподобные головные боли • Бессонница • Дистонические атаки
Психиатрические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия • Невротическое поведение • Изменения личности • Психоз
Другие системы	<ul style="list-style-type: none"> • Офтальмология: кольца Кайзера-Флейшера, «медная» катаракта • Гемолитическая анемия • Дерматологические проявления: «голубые ногтевые луночки» • Патология почек: аминоацидурия, нефролитиаз • Патология скелета: ранний остеопороз, артрит • Поражение сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма • Панкреатит, желчнокаменная болезнь • Гипопаратиреодизм, гигантизм • Нарушение менструального цикла, бесплодие, повторные выкидыши

Приложение Г4. Схема диагностики болезни Вильсона

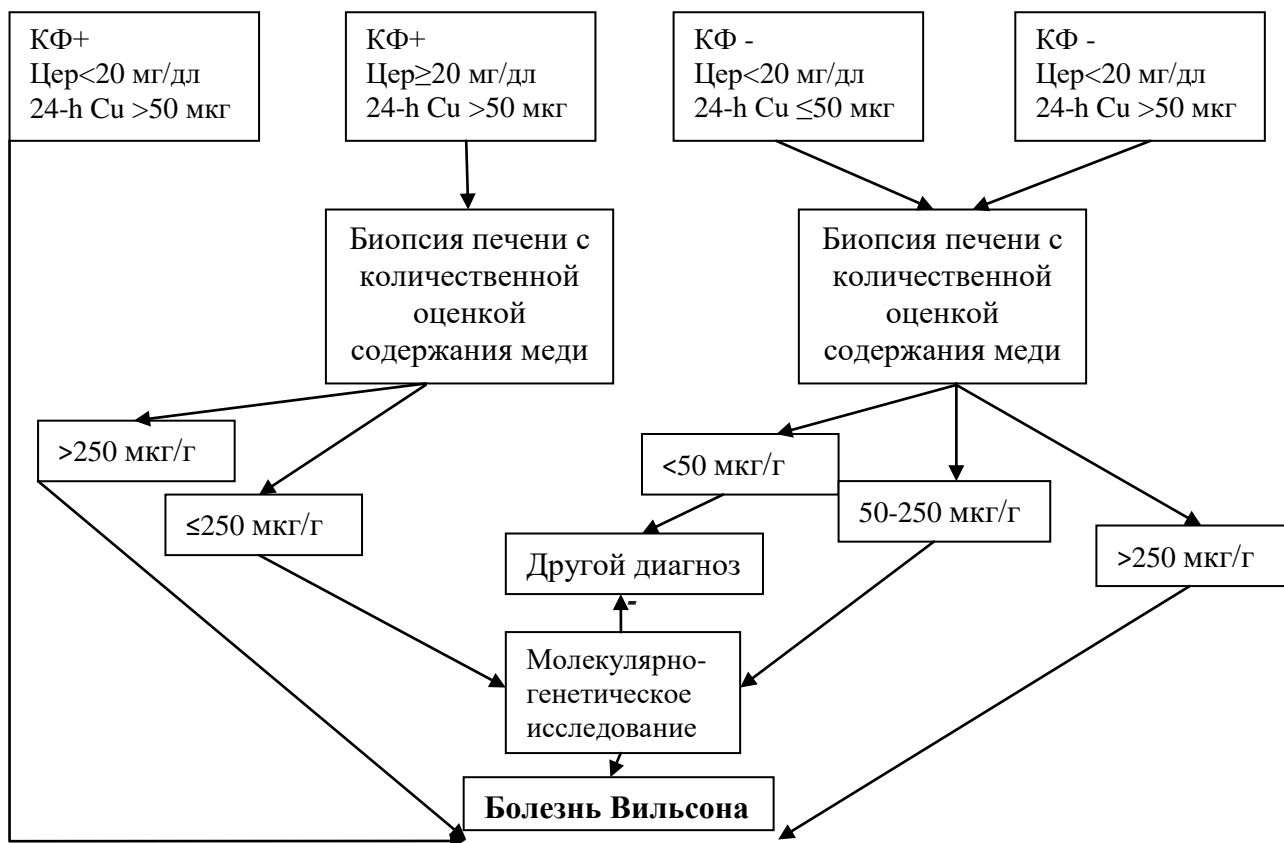


Рис. 1. Схема диагностики болезни Вильсона.

Примечание: КФ-кольца Кайзера – Флейшера; Цер – церулоплазмин; 24-h Cu – суточная экскреция меди с мочой.

Приложение Г5. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)